Pest Management Regulatory Agency
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire

Proposed Regulatory Decision Document PRDD2002-02

p-Menthane-3,8-diol

The active ingredient, p-menthane-3,8-diol, and the associated end-use product, OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1, containing p-menthane-3,8-diol, for use as a personal insect repellent against mosquitoes and black flies are proposed for registration under Section 13 of the Pest Control Products Regulations (PCPR).

This Proposed Regulatory Decision Document provides a summary of data reviewed and the rationale for the proposed full registration of these products. The Pest Management Regulatory Agency (PMRA) will accept written comments on this proposal up to 45 days from the date of publication of this document. Please forward all comments to the Publications Coordinator at the address listed below.

(publié aussi en français)

August 26, 2002

This document is published by the Submission Coordination and Documentation Division, Pest Management Regulatory Agency. For further information, please contact:

Publications Coordinator
Pest Management Regulatory Agency
Health Canada
2720 Riverside Drive
A.L. 6605C
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Internet: pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Information Service:
1-800-267-6315 or (613) 736-3799
Facsimile: (613) 736-3798

Health Canada Santé Canada

Canada

ISBN: 0-662-32592-3
Catalogue number: H113-9/2002/2E

© Her Majesty the Queen in Right of Canada, represented by the Minister of Public Works and Government Services Canada 2002

All rights reserved. No part of this information (publication or product) may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical photocopying, recording or otherwise, or stored in a retrieval system, without prior written permission of the Minister of Public Works and Government Services Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Foreword

The PMRA has reviewed the submission for the full registration of the active ingredient p-menthane-3,8-diol and the end-use product OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1, by S.C. Johnson & Son, Limited, as a personal insect repellent for use against mosquitoes and blackflies.

p-Menthane-3,8-diol is a synthetic analogue of a compound derived from the lemon eucalyptus plant (*Eucalyptus maculata citriodon*) and was recently registered as a biopesticide personal insect repellent in the United States (U.S.). p-Menthane-3,8-diol is a metabolite of menthol, which is used as a food additive and is also present in a number of pharmaceutical preparations.

The PMRA has carried out an assessment of available information in accordance with Section 9 of the PCPR and has found it sufficient pursuant to Section 18.b to allow a determination of the safety, merit and value of the active ingredient p-menthane-3,8-diol and the end-use product OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1. The PMRA has concluded that the use of the active ingredient p-menthane-3,8-diol and the end-use product OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 in accordance with the label has merit and value consistent with section 18.c of the PCPR and does not entail an unacceptable risk of harm pursuant to Section 18.d. Therefore, based on the considerations outlined above, the use of the active ingredient p-menthane-3,8-diol and the end-use product OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 for use as an insect repellent against mosquitoes and blackflies is proposed for full registration, pursuant to Section 13 of the PCPR.

The PMRA will accept written comments on this proposal up to 45 days from the date of publication of this document to allow interested parties an opportunity to provide input into the proposed registration decision for this product.

102-06963/

Table of Contents

1.0 The active substance, its properties and uses 1
- 1.1 Identity of the active substance and impurities 1
- 1.2 Physical and chemical properties of the active substance and end-use product 2
- 1.3 Details of uses 3

2.0 Methods of analysis 4
- 2.1 Methods for analysis of the active substance as manufactured 4
- 2.2 Method for formulation analysis 4
- 2.3 Methods for residue analysis 4

3.0 Impact on human and animal health 4
- 3.1 Integrated toxicological summary 4
- 3.2 Determination of acceptable daily intake 7
- 3.3 Acute reference dose 7
- 3.4 Toxicological end-point selection: occupational and bystander risk assessment 7
- 3.5 Impact on human and animal health arising from exposure to the active substance or to its impurities 8
  - 3.5.1 Operator exposure assessment 8
  - 3.5.2 Bystanders 8
  - 3.5.3 Workers 8
  - 3.5.4 Consumers 8

4.0 Residues 9

5.0 Fate and behaviour in the environment 9

6.0 Effects on non-target species 9

7.0 Efficacy 9
- 7.1 Effectiveness 9
  - 7.1.1 Intended use 9
  - 7.1.2 Mode of action 10
  - 7.1.3 Effectiveness against pest 10
- 7.2 Economics 11

7.3 Sustainability 11
7.3.1 Survey of alternatives (chemical and non-chemical) 11
7.3.2 Compatibility with current management practices, including integrated pest management 11
7.3.3 Contribution to risk reduction 11
7.3.4 Information on the occurrence or possible occurrence of the development of resistance 11
7.4 Conclusions 11
7.4.1 Summary 12

8.0 Toxic Substances Management Policy considerations 12

9.0 Proposed regulatory decision 12

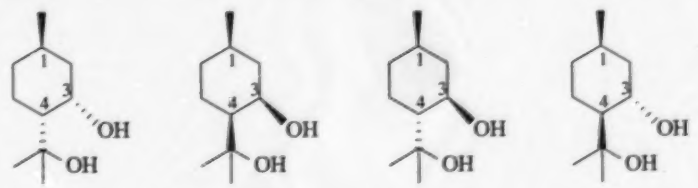
List of abbreviations 15

Appendix I: Summary tables 17

1.0 The active substance, its properties and uses

1.1 Identity of the active substance and impurities

Table 1.1-1 TGAI Identification

Active substance	p-Menthane-3,8-diol
Function	Insect repellent
Chemical name: International Union of Pure and Applied Chemistry: Chemical Abstracts Service (CAS)	 2-(2-hydroxy-2-methyl)-5-methyl-cyclohexanol Cyclohexanemethanol, 2-hydroxy-alpha,alpha,4-trimethyl-
CAS registry number	42822-86-6
Molecular formula	$C_{10}H_{20}O_2$
Molecular weight	172
Structural formula	 (+) cis 1R;3S;4R (-) cis 1R;3R;4S (-) trans 1R;3R;4R (+) trans 1R;3S;4S
Purity of active	99.0% nominal (upper certified limit [UCL] = 100.0%, lower certified limit [LCL] = 96.0%) cis/trans isomers ratio: min. 60% (±)cis and max. 40% (±) trans
Identity of relevant impurities of toxicological, environmental and/or other significance	Based on the starting material and the manufacturing process used, Toxic Substances Management Policy (TSMP) Track 1 substances as identified in Appendix II of Regulatory Directive DIR99-03, *The Pest Management Regulatory Agency's Strategy for Implementing the Toxic Substances Management Policy*, are not expected to be present in the product.

1.2 Physical and chemical properties of the active substance and end-use product

Table 1.2-1 Technical product: p-menthane-3,8-diol

Property	Result	Comment
Colour and physical state	Opaque, white solid	
Odour	Faint mint	
Melting point	34.5°C	
Boiling point/range	N/A	
Density	0.989 g/mL at 24°C	
Vapour pressure	0.00136 mm Hg at 25°C	
Henry's Law Constant at 25°C	$K_H = 4.342 \times 10^{-5}$ $1/K_H = 2.303 \times 10^4$	U.S. Environmental Protection Agency (EPA) classification: low volatility
Ultraviolet (UV)/visible spectrum	Not expected to absorb UV at $\lambda >$ 350 nm	
Water solubility (g/L) at 25°C	0.29	Very soluble in water.
Solubility in organic solvents at 25°C	Soluble up to at least a 10% in the following solvents: ethanol, isopropanol, octyl dodecanol, ethylene glycol, isoparaffinic solvents, mineral oil, vegetable oils isopropyl myristate and isopropyl palmitate	
n-Octanol/water partition coefficient K_{ow} at room temperature	Not required	The product is intended for use as a personal insect repellent.
Dissociation constant	N/A	

Property	Result	Comment
Stability (temperature, metal)	Stable to exposure to sunlight, heat (54°C), metals (iron, aluminium) and metal ions (iron (II) acetate, aluminium acetate)	

Table 1.2-2 End-use product: OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1

Property	Result
Colour	Off-white
Odour	Fresh scent
Physical state	Liquid
Formulation type	Emulsion
Guarantee	10.0% nominal (UCL = 10.49%, LCL = 9.5%)
Formulants	The product does not contain any U.S. EPA List 1 formulants or formulants known to be TSMP Track 1 substances.
Container material	Plastic resealable bottle 10–175 mL
Density	0.978 g/mL at 24°C
pH	7.3 (5% in deionized water)
Oxidizing or reducing action	None
Storage stability	Stable when stored for 12 months at 20–25°C and 25–75% relative humidity in commercial packaging.
Explodability	N/A

1.3 Details of uses

OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 is proposed for use as a domestic class personal insect repellent containing 10.0% p-menthane-3,8-diol to repel mosquitoes and black flies.

The U.S. EPA registered the proposed S.C. Johnson & Son, Limited product in March 2000 as a biopesticide, with the label claims that this product repels mosquitoes, black flies, gnats and no-see-ums.

2.0 Methods of analysis

2.1 Methods for analysis of the active substance as manufactured

Table 2.1 Method for analysis of the active substance as manufactured

Product	Analyte	Method type	Analytical range g/mL	Mean recovery	Relative standard deviation (%)	Method
Technical	Active	GC/FID*	0.029–0.087	Not required	±0.46	Acceptable
	Major impurities		0.015–0.045		0.46–0.85	Acceptable

*Gas chromatography/flame ionization detector

2.2 Method for formulation analysis

Table 2.2 Method for formulation analysis

Product	Analyte	Method	Linearity range (%)	Recovery range (%) (nominal [n])	Standard deviation (n)	Method
OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1	Active	GC/FID	5–25	97.8–102 (5)	±0.32 (6)	Acceptable

2.3 Methods for residue analysis

Not applicable

3.0 Impact on human and animal health

3.1 Integrated toxicological summary

The submitted toxicology package for p-menthane-3,8-diol was consistent with that required by the U.S. EPA for biopesticides. The data package included five acute studies (waiver request for an acute inhalation study), a 90-day dermal toxicity study in rats, a

dermal immunotoxicity screening study in mice, a dermal developmental toxicity study in rats, and a battery of mutagenicity studies performed with p-menthane-3,8-diol and identified in the toxicity studies as Granola 97. The registrant referenced published information on menthol, citing similarity in chemical structure to p-menthane-3,8-diol, in order to address the remaining toxicology data requirements.

Absorption, distribution, metabolism and excretion

p-Menthane-3,8-diol has been reported to be a major urinary metabolite in rats after oral exposure to menthol; therefore, menthol was cited as a suitable predictor of the toxicological behaviour of p-menthane-3,8-diol. The structure of p-menthane-3,8-diol suggests that it is more polar and more accessible to conjugation; thus, more rapidly eliminated than menthol. After an oral dose of 500 mg/kg body weight (bw) of menthol to Fischer rats (intact or bile duct cannulated), 71% of the dose was excreted in 48 hours with equal amounts in urine and feces. The majority of the fecal excretion occurred in 24 hours. In bile duct cannulated rats, 74% of dose was excreted, 67% in the bile and 7% in the urine. No unchanged menthol could be detected in the urine, feces or bile. There was a significant difference in the metabolites found in the urine and bile, with menthol glucuronide dominating in the bile but with a variety of oxidation products in the urine. A number of products of oxidation of the methyl and isopropyl groups were found to be major urinary metabolites after the daily administration of menthol to rats for up to 20 days. The urinary metabolites from hydroxylation at the C-7 methyl group or C-8 and C-9 in the isopropyl moiety, resulting in a series of mono- and dihydroxylmenthols and carboxylic acids, some of which are excreted in part as glucuronic acid conjugates. Menthol glucuronide is also found in urine. This information has enabled the construction of a metabolic map for menthol in rats that provides the basis for structure-metabolism relationships describing the fate of numerous menthol congeners.

Acute toxicity

Technical p-menthane-3,8-diol was of low toxicity via the oral and dermal routes of exposure. It was severely irritating to the eyes, but only mildly irritating to the skin. It did not show dermal sensitization potential when tested in guinea pigs using the modified Buehler method. The requirement for an acute inhalation study was waived since the product is a solid at room temperature and the material is intended for formulation use only; thus, inhalation is not an expected route of exposure.

The end-use product, Off! Botanicals Lotion Insect Repellent 1, was of low toxicity following acute oral and dermal dosing. Due to formulation type, the requirement for acute inhalation toxicity was waived. Off! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 was a mild and slight irritant for eyes and skin, respectively. When tested in human volunteers, Off! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 did not induce skin irritation or sensitization. Formulants contained in the end-use product are on the U.S. EPA Inerts List 3, 4A or 4B, and/or the Canadian Registered Products List, and were judged to be of no toxicological concern.

Short-term/subchronic toxicity
A 90-day dermal study in rats conducted at the limit dose (1000 mg/kg bw/day) as well as an additional dose above that (3000 mg/kg bw/day) did not reveal any specific toxicity end-points. Skin irritation was seen at both doses in the form of erythema, eschar and desquamation. At the highest dose, kidney lesions likely associated with α-2-u globulin (hyaline droplets and chronic nephropathy) were observed in males.

Long-term toxicity
National Toxicology Program (NTP) studies conducted with menthol in rats and mice were referenced by the applicant. These studies were not reviewed by the PMRA. Both studies were negative for oncogenicity.

Genotoxicity
Although p-menthane-3,8-diol (with S9 metabolic activation) did induce a positive response in an in vitro microsomal aberration assay, it did not produce a positive response when tested under in vivo conditions in the mouse micronucleus assay. The overall weight of evidence did not suggest p-menthane-3,8-diol to be genotoxic.

Menthol was reported to yield negative results in the chromosome aberration and sister chromatid exchange assays using human lymphocytes in vitro. It did not induce mutation in *Salmonella typhimurium* TA 92, 1535, 100, 1537, 94 and 98 tester strains with or without metabolic activation. Menthol did not induce chromosome aberrations in Chinese hamster fibroblast cells.

The combined information for p-menthane-3,8-diol and menthol did not suggest alerts for genotoxicity.

Carcinogenicity
On the basis of the weight of evidence for p-menthane-3,8-diol and menthol combined, p–menthane-3,8-diol is not considered to pose a hazard in terms of carcinogenicity.

Developmental and reproductive toxicity
The rat developmental toxicity study indicated that p-menthane-3,8-diol was not teratogenic at doses up to and including 3000 mg/kg bw/day. Fetotoxicity included increased skeletal variation and reduced ossification, observed at the highest dose. The no observed adverse effect level (NOAEL) for maternal toxicity was established at 1000 mg/kg bw/day, based on reduced body-weight gain (bwg) and food consumption at the early part of gestation period (gestation days 6–9) in 3000 mg/kg bw/day animals.

A reproductive toxicity study with p-menthane-3,8-diol was not submitted. No evidence of toxicity to reproductive organs was observed in the subchronic dermal toxicity study in rats at doses exceeding the limit dose for testing (3000 mg/kg bw/day). Overall, the information provided does not suggest that the reproduction system, per se, is a target for toxicity. However, key studies in assessing potential sensitivity of the young include the reproductive toxicity study and two developmental toxicity studies. The lack of

reproductive toxicity testing, coupled with the lack of a second developmental toxicity study, therefore, does not allow for a full assessment of potential sensitivity to the young associated with p-menthane-3,8-diol for the proposed use as an insect repellent.

Special studies
A 28-day dermal immunotoxicity study in B6C3F1 female mice did not show immune suppression at 3000 mg/kg bw/day, the highest dose tested. This study was considered supplemental because only one immunologic parameter was measured.

3.2 Determination of acceptable daily intake

An acceptable daily intake (ADI) is not required as there are no food uses being petitioned for this active ingredient.

3.3 Acute reference dose

Since the end-use product is not for food use, an acute reference dose (ARfD) is not being determined.

3.4 Toxicological end-point selection: occupational and bystander risk assessment

The submitted toxicology studies were primarily conducted via the dermal route. p-Menthane-3,8-diol was of low acute toxicity by the oral, dermal and inhalation routes of administration.

In both the subchronic dermal toxicity study and the teratogenicity study, at the limit dose of 1000 mg/kg bw/day, p-menthane-3,8-diol-treated animals did not exhibit any treatment-related systemic effects, nor was there any evidence suggestive of neurotoxic effects. Although only one immunologic parameter was measured in the 28-day immunotoxicity study, p-menthane-3,8-diol did not show any evidence of immune suppression. The battery of test assays for both p-menthane-3,8-diol and menthol do not suggest genotoxic potential. The results of the referenced NTP chronic/oncogenicity bioassays with menthol in rats and mice were negative.

Menthol has a long history of use as a food ingredient and in products used orally and dermally, such as pharmaceuticals and personal care products. Menthol is approved as a direct food additive by the U.S. Food and Drug Administration.

Overall, the submitted toxicology data for p-menthane-3,8-diol as well as available information for menthol did not identify any toxicological endpoints of concern; therefore, a quantitative risk assessment was not conducted for the proposed use. Potential sensitivity to the young, however, was not fully addressed.

3.5 Impact on human and animal health arising from exposure to the active substance or to its impurities

3.5.1 Operator exposure assessment

Not applicable

3.5.2 Bystanders

Not applicable

3.5.3 Workers

Not applicable

3.5.4 Consumers

Off! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 contains p-menthane-3,8-diol at a guarantee of 10.0%. The product is effective against mosquitoes and black flies for about two and five hours, respectively. The product would be used by both children and adults.

Since insect repellents are applied directly to the skin, exposure is considered to be very high. Typically, insect repellents are used intermittently during the insect season (i.e., May to August). Insect repellents are to be used sparingly and are to be applied only when biting insects are present. Depending on the insect biting-pressure and the concentration of the active ingredients, insect repellents may be applied once to a several times a day.

The product is proposed for use one to six times per day (depending on protection time and assuming 12 hours of protection would be needed). The general population would typically apply the proposed product two to three times per day. However, under heavy insect pressure (e.g., forestry occupations) or where longer protection times are needed, up to six applications could be made in a day.

Potential exposure would occur in three population groups: adults, children and toddlers. For all populations, two exposure scenarios were identified for risk assessment of insect repellents: acute (occasional use) and intermediate (prolonged seasonal use) dermal exposure. For toddlers, one additional exposure scenario was identified: non-dietary oral exposure resulting from transfer of residues from the skin to the mouth from hand-to-mouth activities.

Risk Assessment
Since no toxicological endpoints of concern were identified (see Section 3.4, *Toxicology endpoint selection: occupational and bystander risk assessment*), a quantitative risk assessment was not conducted for the proposed use. The potential exposure to p-menthane-3,8-diol is considered to be very high since it is directly applied to skin, can

be applied several times per day, and can be used frequently throughout the summer months in Canada. p-Menthane-3,8-diol is a metabolite of menthol, which is used as a food additive and is also present in a number of pharmaceutical preparations such as external analgesics (typical concentrations of approximately 10%), dermal rub preparations to control against symptoms of coughs and colds (typical concentrations from 1 to 4%) and cough tablets (typically 10 mg/tablet).

Based on the results of the toxicology studies conducted with p-menthane-3,8-diol and menthol in which no toxicological endpoints of concern were identified, and based on the long history of use of products containing menthol, no adverse effects are expected to occur from the proposed use of OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1, provided that exposure from insect repellent use would be comparable to exposure from other sources.

The use of this product in very young children, however, will be restricted in the absence of further information to fully address potential sensitivity to the young. Consequently, this product will not be used on children three years of age and younger. In addition, use of the product will be limited to two applications per day for both adults and children, as an assurance that exposure to p-menthane-3,8-diol from insect repellent use will be comparable or lower than exposure to menthol from other sources such as pharmaceuticals.

4.0 Residues

Not applicable

5.0 Fate and behaviour in the environment

Not applicable

6.0 Effects on non-target species

Not applicable

7.0 Efficacy

7.1 Effectiveness

7.1.1 Intended use

OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 is proposed for use as a domestic class personal insect repellent containing 10.0% p-menthane-3,8-diol to repel mosquitoes and black flies.

7.1.2 Mode of action

p-Menthane-3,8-diol is a synthetic analogue of a compound derived from the lemon eucalyptus plant (*Eucalyptus maculata citriodon*) that, according to the applicant, is believed to repel biting flies by blocking or interfering with the receptor sites used in host location.

7.1.3 Effectiveness against pest

7.1.3.1 Description of pest problem

Mosquitoes and black flies are considered pests because they are known to bite people and feed on blood. In mosquitoes (Culicidae) and black flies (Simuliidae), only the adult females are blood feeders.

Blood-feeding can cause annoyance, blood loss and allergic reactions, and may be the means by which people can become infected with pathogenic organisms. Arthropod-borne pathogens known to occur in Canada include several types of viral encephalitis (Western Equine, Eastern Equine, St. Louis and West Nile), which are transmitted by several species of mosquitoes.

7.1.3.2 Efficacy Trials

Studies were submitted to test the effectiveness of p-menthane-3,8-diol in repelling mosquitoes, black flies and biting midges. To verify the repellency of the active ingredient itself, a laboratory trial using 50% p-menthane-3,8-diol in ethanol against laboratory-reared mosquitoes (*Aedes aegypti*) and stable flies (*Stomoxys calcitrans*), and field trials using 5% and 10% p-menthane-3,8-diol in ethanol against field populations of mosquitoes (*A. taeniorhynchus*) were submitted. These studies demonstrated that the active ingredient is, indeed, repellent. To demonstrate the repellency of the 10.0% p-menthane-3,8-diol formulation proposed for registration, efficacy trials against field populations of mosquitoes, black flies and biting midges were submitted. The three field trials using the proposed product against mosquitoes were conducted in Florida (against *A. taeniorhynchus*, *Psorophora ferox* and *Mansonia dyari*) and Manitoba (*A. vexans*, *A. cinereus* and *A. dorsalis*). In all cases, the product was found to be effective for at least 1.5 hours. The two field trials using the proposed product against black flies were conducted in Michigan (against *Simulium venustum* and *Prosimulium mixtum*) and Ontario (against *S. venustum*, *S. truncatum*, *S. rostratum* and *S. decorum*). The proposed product was found to be effective for at least four hours in one trial (complete protection time not determined as the trial was terminated after four hours) and 5.75 hours in the other trial. One field trial was submitted using the proposed product against biting midges (*Culicoides* spp., also known as "no-see-ums") in Florida, but the species of biting midge tested was not identified (unknown whether it would occur in Canada) and the study design was not strong enough to allow the data to be used to support this pest claim

because control counts were not taken throughout the efficacy trial to demonstrate that biting pressure was maintained.

7.2 Economics

Not assessed

7.3 Sustainability

7.3.1 Survey of alternatives (chemical and non-chemical)

Most personal insect repellents registered in Canada contain DEET as the principal active ingredient. Other personal repellents are registered that contain oil of citronella or oil of lavender as the active ingredient. DEET has recently been re-evaluated by the PMRA, and oil of citronella and oil of lavender are currently under re-evaluation. For comparison, a product containing 10% DEET is expected to provide approximately three hours of protection from mosquitoes. Performance comparisons of p-menthane-3,8-diol with either oil of citronella or oil of lavender cannot be made at this time because the re-evaluation of these active ingredients has not yet been completed.

7.3.2 Compatibility with current management practices, including integrated pest management

Not assessed

7.3.3 Contribution to risk reduction

Not assessed in the context of value

7.3.4 Information on the occurrence or possible occurrence of the development of resistance

Not assessed as no information was provided. Based on the use pattern as a personal insect repellent, however, the development of resistance is unlikely. Moreover, a resistance-management statement is not required as Regulatory Directive Dir99-06, *Voluntary Pesticide Resistance-Management Labelling Based on Target Site/Mode of Action*, applies only to pesticide products that are intended for general agricultural use, not for domestic class products such as personal repellents.

7.4 Conclusions

Based on the submitted efficacy data, the use of the proposed 10.0% p-menthane-3,8-diol product to repel mosquitoes and black flies can be supported as indicated in table 7.4.1.

7.4.1 Summary

	Label claims (based on efficacy assessment)
Pest claims	Repels mosquitoes for about 2 hours. Also repels black flies for about 5 hours.
Application method	For best results, apply a thin uniform layer over all exposed skin. For continued protection from listed insects, reapply after 2 hours for mosquitoes or after 5 hours for black flies, if necessary. Earlier re-application may be necessary after swimming, perspiration, vigorous activity or towelling.
Resistance management	Not required for domestic class products.

8.0 Toxic Substances Management Policy considerations

During the review of OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1, the PMRA took into account the federal TSMP[1] and has followed Regulatory Directive Dir99-03, *The Pest Management Regulatory Agency's Strategy for Implementing the Toxic Substances Management Policy*[2].

Due to the use pattern (personal insect repellent, Use-Site Category 26) of p-menthane-3,8-diol, environmental exposure will not occur. There are no TSMP concerns with the active or any other formulants in the proposed EP.

9.0 Proposed regulatory decision

The PMRA has carried out an assessment of available information in accordance with Section 9 of the PCPR and has found it sufficient pursuant to Section 18.b to allow a determination of the safety, merit and value of the active ingredient p-menthane-3,8-diol and the end-use product OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1, manufactured by S. C.

---

1 The federal Toxic Substances Management Policy is available through Environment Canada's web site at www.ec.gc.ca/toxics.

2 Regulatory Directive DIR99-03 is available through the Pest Management Information Service by telephone at 1-800-267-6315 within Canada or (613) 736-3799 outside Canada (long distance charges apply); facsimile (613) 736-3798; e-mail: pminfoserv@hc-sc.gc.ca; or through the PMRA's web site at www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla.

Johnson & Son, Limited. The PMRA has concluded that the use of the active ingredient p-menthane-3,8-diol and the end-use product OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 in accordance with the label has merit and value consistent with section 18.c of the PCPR and does not entail an unacceptable risk of harm pursuant to Section 18.d. Therefore, based on the considerations outlined above, the use of the active ingredient p-menthane-3,8-diol and the end-use product OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 as a personal insect repellent against mosquitoes and blackflies, with up to two applications per day for adults and children over three-years old, is proposed for full registration pursuant to Section 13 of the PCPR.

The PMRA will accept written comments on this proposal up to 45 days from the date of publication of this document to allow interested parties an opportunity to provide input into the proposed registration decision for this product.

List of abbreviations

ADI	acceptable daily intake
ArfD	acute reference dose
bw	body weight
bwg	body-weight gain
CAS	Chemical Abstracts Service
EPA	Environmental Protection Agency
FID	flame ionization detector
GC	gas chromatography
LCL	lower certified limit
LOAEL	lowest observable adverse effect level
MAS	maximum average score
MIS	maximum irritation score
n	nominal
NOAEL	no observed adverse effect level
NTP	National Toxicology Program
PCPR	Pest Control Products Regulations
PMRA	Pest Management Regulatory Agency
TSMP	Toxic Substances Management Policy
U.S.	United States
UCL	upper certified limit
UV	ultraviolet

Appendix I: Summary tables

Toxicology

Metabolism

p-Menthane-3,8-diol has been reported to be a major urinary metabolite in the rat after oral exposure to menthol; therefore, menthol was cited as a suitable predictor of the toxicological behaviour of p-menthane-3,8-diol (Madyastha and Srivatsan, 1998). The structure of p-menthane-3,8-diol suggests that it is more polar and more accessible to conjugation; thus, more rapidly eliminated than menthol. After an oral dose of 500 mg/kg bw of menthol to Fischer rats (intact or bile duct cannulated), 71% of the dose was excreted in 48 hours with equal amounts in urine and feces (Yamaguchi, 1994). The majority of the fecal excretion occurred in 24 hours. In bile duct cannulated rats, 74% of dose was excreted, 67% in the bile and 7% in the urine. No unchanged menthol could be detected in the urine, feces or bile. There was a significant difference in the metabolites found in the urine and bile, with menthol glucuronide dominating in the bile but with a variety of oxidation products in the urine. Madyastha and Srivatsan also found a number of products of oxidation of the methyl and isopropyl groups as major urinary metabolites after the daily administration of menthol to rats for up to 20 days. The urinary metabolites from hydroxylation at the C-7 methyl group or C-8 and C-9 in the isopropyl moiety, resulting in a series of mono- and dihydroxylmenthols and carboxylic acids, some of which are excreted in part as glucuronic acid conjugates. Menthol glucuronide is also found in urine. This information has enabled the construction of a metabolic map for menthol in the rat that provides the basis for structure-metabolism relationships describing the fate of numerous menthol congeners.

Study	**Species/Strain and Doses**	**LD_{50}/NOAEL (mg/kg bw/day)**	**Lowest observable adverse effect level (LOAEL) (mg/kg bw/day) target organ/significant effects/ comments**
Acute Studies: Technical p-menthane-3,8-diol (98.3%)			
Oral	Rat, Sprague-Dawley (SD)	LD_{50} > 5000 mg/kg bw	Low toxicity
Dermal	Rabbit, New Zealand White (NZW)	LD_{50} > 5000 mg/kg bw	Low toxicity
Inhalation	N/A	N/A	Waiver granted
Skin Irritation	Rabbit, NZW	Maximum irritation score (MIS) = 1.67 Maximum average score (MAS) = 1.06	Mildly irritating (caution skin irritant)
Eye Irritation	Rabbit, NZW	MIS = 51.00 MAS = 48.56	Severely irritating (danger severe eye irritant)
Skin Sensitization (Buehler method)	Guinea pig, Hartley-derived		Not a skin sensitizer
Acute Studies: Formulation (10.0% p-menthane-3,8-diol)			
Oral	Rat, SD	LD_{50} >5000 mg/kg bw	Low toxicity
Dermal	Rabbit, NZW	LD_{50} > 5000 mg/kg bw	Low toxicity
Inhalation	N/A	N/A	Waiver granted
Skin Irritation	Rabbit, NZW	Primary irritation score = 0.92 MAS = 0.833	Slightly irritating

Study	Species/Strain and Doses	LD_{50}/NOAEL (mg/kg bw/day)	Lowest observable adverse effect level (LOAEL) (mg/kg bw/day) target organ/significant effects/ comments
Eye Irritation	Rabbit, NZW	MIS = 6.67 MAS = 3.06	Mildly irritating (caution eye irritant)
Skin Sensitization (patch test)	Human volunteers	No dermal irritation during induction or sensitization reaction after challenge	Not a sensitizer
Short-term Toxicity: Technical p-menthane-3,8-diol (98.3%)			
28-day immunotoxicity (dermal exposure)	Mouse, B6C3F1females, 10/dose, 0, 1000 or 3000 mg/kg bw	LOAEL and NOAEL could not be determined due to the absence of a dose-related response	At 3000 mg/kg bw/day: immune suppression was not detected Study considered supplemental because only one immunologic parameter was measured
Subchronic Toxicity: Technical p-menthane-3,8-diol (98.3%)			
90-day dermal application	Rat, SD, 15/sex/group, 0, 1000, or 3000 mg/kg/day	Systemic Toxicity: NOAEL = 1000 LOAEL = 3000 Dermal Irritation: LOAEL = 1000	At 1000 mg/kg bw/day: skin irritation (erythema, eschar, desquamation) At 3000 mg/kg bw/day: ↓bw/bwg (males),↑ kidney lesions in males (hyaline droplet formation, chronic nephropathy); skin damage (acanthosis, parakeratosis and chronic inflammation)
Developmental Toxicity: Technical p-menthane-3,8-diol (98.3%)			
Teratogenicity (Dermal application from days 6–19 of gestation)	Rat, SD, 25/group, 0, 1000 and 3000 mg/kg bw/day	Maternal Toxicity: NOAEL = 1000 LOAEL = 3000	At 3000 mg/kg bw/day: ↓bwg during the treatment period (days 6–19)and food consumption during days 6–9
		Developmental Toxicity: NOAEL = 1000 LOAEL = 3000	At 3000 mg/kg bw/day: ↑ skeletal variations and reduced ossification in the fetuses p-menthane-3,8 -diol was not teratogenic
Genotoxicity: Technical p-menthane-3,8-diol (98.3%)			
Salmonella Ames assay, in vitro	*S. typhimurium*, TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537; *E. Coli* - WP2uvrA	6.7–5000 μg/plate (±S9)	Negative
In vitro mammalian cytogenetics (chromosomal aberration) assay	Chinese hamster ovary CHO-K1 cells	Initial study: 50, 150, 500 and 1500 ug/mL (±S9) Repeat study: 125, 250, 500, 1000 ug/mL (-S9; 20/44 hours treatment) 250, 500, 1000 and 1500 ug/mL (6 hours treatment, 14 and 38 hours recovery)	Negative (without S9 metabolic activation) positive (with S9 metabolic activation)
Mammalian cells in culture gene mutation assay	L5178Y/TK ⁺ cells	500–2000 ug/mL (±S9)	Negative

Study	Species/Strain and Doses	LD_{50}/NOAEL (mg/kg bw/day)	Lowest observable adverse effect level (LOAEL) (mg/kg bw/day) target organ/significant effects/ comments
In vivo mammalian cytogenetic (micronucleus) assay	Mouse, ICR	0, 104, 208 or 416 mg/kg bw with sacrifice at 24 hr for all doses, and 24 and 48 hours for vehicle control and high-dose groups	Negative
Compound-Induced Mortality: None			
Recommended ARfD: Since no food use is being proposed, an ARfD is not being established			
Recommended ADI: Since no food use is being proposed, an ADI is not being established			

Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Projet de décision réglementaire PRDD2002-02

p-Menthane-3,8-diol

L'ingrédient actif p-menthane-3,8-diol et sa préparation commerciale connexe, OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1, contenant du p-menthane-3,8-diol, font l'objet d'une proposition en vue d'une homologation complète en vertu de l'article 13 du *Règlement sur les produits antiparasitaires* à titre d'insectifuge personnel pour chasser les maringouins et les mouches noires.

Ce projet de décision réglementaire présente un résumé des données examinées et l'exposé raisonné justifiant l'homologation complète de ces produits. L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) acceptera des commentaires écrits au sujet de cette proposition d'homologation au plus tard 45 jours après la date de publication du présent document. Veuillez faire parvenir vos commentaires à la Coordonnatrice des publications à l'adresse indiquée ci-dessous.

(also available in English) **Le 26 août 2002**

Ce document est publié par la Division de la documentation et de la coordination des demandes d'homologation, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec la :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6605C
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

ISBN : 0-662-87558-3
Numéro de catalogue : H113-9/2002-2F

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2002

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Avant-propos

L'ARLA a examiné la demande d'homologation complète de la matière active p-menthane-3,8-diol et de sa préparation commerciale connexe, OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1, fabriquée par S.C. Johnson & Son, Limited, à titre d'insectifuge personnel contre les maringouins et les mouches noires.

Le p-menthane-3,8-diol est un analogue synthétique d'un composé dérivé de l'eucalyptus à odeur de citronnelle (*Eucalyptus citriodora*). Il a été homologué récemment comme insectifuge biopesticide personnel aux États-Unis. Le p-menthane-3,8-diol est un métabolite du menthol que l'on utilise comme additif alimentaire et qui est présent dans plusieurs préparations pharmaceutiques.

L'ARLA a procédé à une évaluation des renseignements disponibles conformément à l'article 9 du *Règlement sur les produits antiparasitaires* (RPA) et les trouve suffisants, conformément au paragraphe 18*b*) du RPA, pour déterminer l'innocuité, les avantages et la valeur de la matière active p-menthane-3,8-diol et de sa préparation commerciale OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1. L'ARLA a conclu que l'emploi de la matière active p-menthane-3,8-diol et de sa préparation commerciale OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 selon le mode d'emploi de l'étiquette présente des avantages et une valeur, conformément au paragraphe 18*c*) du Règlement, et ne comporte pas un risque inacceptable, conformément au paragraphe 18*d*) du Règlement. Dès lors, l'ARLA propose, en se fondant sur les considérations énoncées ci-haut et en vertu de l'article 13 du RPA, l'homologation complète de la matière active p-menthane-3,8-diol et de sa préparation commerciale OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 pour utilisation à titre d'insectifuge personnel contre les maringouins et les mouches noires.

L'ARLA acceptera des commentaires écrits au sujet de cette proposition d'homologation au plus tard 45 jours après la date de publication du présent document afin de permettre aux parties intéressées de faire part de leurs opinions dans le cadre de la décision réglementaire concernant ces produits.

Table des matières

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations 1
1.1 Description de la matière active et de ses impuretés 1
1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active et de sa préparation commerciale 2
1.3 Détails relatifs aux utilisations 4

2.0 Méthodes d'analyse 4
2.1 Méthode d'analyse de la matière active telle que fabriquée 4
2.2 Méthode d'analyse de la formulation 4
2.3 Méthodes d'analyse des résidus 5

3.0 Effets sur la santé humaine et animale 5
3.1 Sommaire intégré de la toxicité 5
3.2 Détermination de la dose journalière admissible 7
3.3 Dose aiguë de référence 7
3.4 Sélection du point limite toxicologique : évaluation du risque de l'exposition professionnelle et occasionnelle 8
3.5 Effets sur la santé humaine et animale de l'exposition à la matière active ou à ses impuretés 8
3.5.1 Évaluation de l'exposition des personnes qui manutentionnent ce produit 8
3.5.2 Évaluation de l'exposition occasionnelle 8
3.5.3 Évaluation de l'exposition des travailleurs à la suite du traitement de leur lieu de travail 8
3.5.4 Évaluation de l'exposition des consommateurs 9

4.0 Résidus 10

5.0 Devenir et comportement dans l'environnement 10

6.0 Effets sur les espèces non visées 10

7.0 Efficacité 10
7.1 Assertion relative à l'efficacité 10
7.1.1 Utilisation prévue 10
7.1.2 Mode d'action 10
7.1.3 Efficacité antiparasitaire 11
7.2 Économie 12

7.3 Pérennité 12
7.3.1 Recensement des solutions de rechange (produits chimiques et non chimiques) 12
7.3.2 Compatibilité avec les pratiques actuelles de lutte, y compris la LI ... 12
7.3.3 Contribution à la réduction des risques 12
7.3.4 Renseignements sur l'acquisition réelle ou éventuelle de résistance 12
7.4 Conclusions 12
7.4.1 Résumé 13

8.0 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques 13

9.0 Décision réglementaire 14

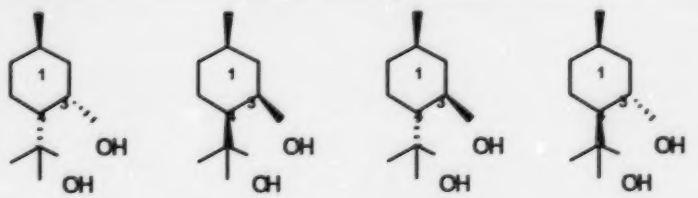
Liste des abréviations 15

Annexe I : Sommaire des études toxicologiques 17

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active et de ses impuretés

Tableau 1.1-1 Détermination de la matière active de qualité technique (MAQT)

Matière active	p-menthane-3,8-diol
Utilité	Insecticide
Nom chimique Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA)	2-(2-hydroxy-2-méthyl)-5-méthyl-cyclohexanol
Nom chimique Chemical Abstract Service (CAS)	Cyclohexaneméthanol, 2-hydroxy- .alpha.,.alpha, 4-triméthyl-
Numéro CAS	42822-86-6
Formule moléculaire	$C_{10}H_{20}O_2$
Masse moléculaire	172
Formule développée	 (+) cis 1R;3S;4R (-) cis 1R;3R;4S (-) trans 1R;3R;4R (+) trans 1R;3S;4S
Pureté de la matière active	99,0 % nominal (limite certifiée supérieure (LCS) = 100,0 %, limite certifiée inférieure (LCI) = 96,0 %) Rapport cis/isomères trans : min. 60 % (±) cis et max. 40 % (±) trans
Nature des impuretés pertinentes d'importance toxicologique, environnementale et/ou autre	En se fondant sur la matière de départ et sur le procédé de fabrication utilisé, on ne prévoit pas que ce produit contienne des substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST), selon l'annexe II de la directive réglementaire, DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en oeuvre de la Politique de gestion des substances toxiques.*

1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active et de sa préparation commerciale

Tableau 1.2-1 Produit technique : p-menthane-3,8-diol

Propriété	Résultat	Commentaire
Couleur et état physique	Opaque – solide blanc	
Odeur	Odeur légère de menthe	
Point de fusion	34,5 °C	
Point/plage d'ébullition	Sans objet.	
Densité	0,989 g/mL à 24 °C	
Pression de vapeur	0,00136 mm Hg à 25 °C	
Constante de la loi d'Henry à 25 °C	$K_H = 4,342 \times 10^5$ $1/K_H = 2,303 \times 10^4$	Classification de l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis (É.-U.) Faible volatilité
Spectre d'absorption UV/visible	Absorbance nulle pour $\lambda > 350$ nm	
Solubilité dans l'eau (g/L) à 25 °C	29	Très soluble dans l'eau
Solubilité dans les solvants organiques à 25 °C	Soluble jusqu'à au moins 10 % dans les solvants suivants : éthanol, isopropanol, octyl dodécanol, éthylèneglycol, solvants d'isoparaffine, huile minérale, huiles végétales, myristate et palmitate d'isopropyle.	
Coefficient de partage *n*-octanol/eau K_{ow} à la température ambiante	Sans objet.	Il s'agit d'un produit qui servira d'insectifuge personnel.

Propriété	Résultat	Commentaire
Constante de dissociation	Sans objet.	
Stabilité (température, métaux)	Stable à l'exposition à la lumière du soleil, à une température de (54 °C), en présence de métaux (fer, aluminium) et d'ions métalliques (acétate de fer (II), acétate d'aluminium)	

Tableau 1.2-2 Préparation commerciale : OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1

Propriété	Résultat
Couleur	Blanc neutre
Odeur	Senteur fraîche
État physique	Liquide
Type de formulation	Émulsion
Garantie	10 % nominal (LCS = 10,49 %, LCI = 9,5 %)
Produits de formulation	Ce produit ne contient aucun produit de formulation figurant sur la liste 1 de l'EPA des É.-U. ou faisant partie de la catégorie de substances de la voie 1 de la PGST.
Matériau du contenant	Bouteille de plastique refermable de 10 – 175 mL
Masse volumétrique	0,978 g/mL à 24 °C
pH	7,3 (5 % en eau désionisée)
Action oxydante ou réductrice	Aucune
Stabilité à l'entreposage	Stable lorsqu'entreposé durant 12 mois à une température de 20 °C à 25 °C et à une humidité relative de 25 % à 75 % dans un emballage commercial.
Explosivité	Sans objet.

1.3 Détails relatifs aux utilisations

Le produit OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 est proposé pour une utilisation en tant qu'insectifuge personnel à usage domestique contenant 10 % de p-menthane-3,8-diol pour chasser les maringouins et les mouches noires.

Aux É.-U., l'EPA a homologué le produit proposé par S.C. Johnson & Son, Inc. en mars 2000 en tant que biopesticide dont les allégations de l'étiquette stipulent que ce produit chasse les maringouins, les mouches noires, les aoûtats et les brûlots.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthode d'analyse de la matière active telle que fabriquée

Tableau 2.1 Méthode d'analyse de la matière active telle que fabriquée

Produit	Analyte	Identification de la méthode	Plage de l'analyse g/mL	Récupération moyenne	Écart type relatif (%)	Méthode
Technique	Actif	CG/DIF*	0,029 – 0,087	Sans objet	± 0,46	Acceptable
	Principales impuretés		0,015 – 0,045		0,46 – 0,85	Acceptable

(Chromatographie gazeuse/détecteur d'ionisation à flamme)

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

Tableau 2.2 Méthode d'analyse de la formulation

Produit	Analyte	Méthode	Plage de linéarité (%)	Plage de récupération (%) (nominal [n])	Ecart-type (n)	Méthode
OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1	Actif	CG/DIF	5 – 25	97,8 – 102 (5)	± 0,32 (6)	Acceptable

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

Sans objet.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire intégré de la toxicité

L'ensemble des données toxicologiques présenté pour le p-menthane-3,8-diol correspondait à ce que l'EPA des É.-U. exige pour les biopesticides. Les données comprenaient cinq études aiguës (demande d'exemption d'une étude aiguë par inhalation), une étude de toxicité par voie cutanée de 90 jours sur les rats, une étude de dépistage d'immunotoxicité par voie cutanée sur les souris, une étude de toxicité sur le plan du développement par voie cutanée sur les rats et une batterie d'études de mutagénicité avec le p-menthane-3,8-diol et signalées dans les études de toxicité sous l'appellation Granola 97. Le demandeur d'homologation a fait référence à des renseignements sur le menthol, citant la similarité de la structure chimique avec le p-menthane-3,8-diol, pour répondre aux autres exigences en matière de données toxicologiques.

Absorption, distribution, métabolisme et excrétion
Les rapports indiquent que le p-menthane-3,8-diol est un important métabolite urinaire chez le rat après une exposition orale au menthol. Le menthol a donc été cité comme un indicateur adéquat du comportement toxicologique du p-menthane-3,8-diol. La structure du p-menthane-3,8-diol suggère qu'il est plus polaire et plus accessible à la conjugaison, et que son élimination est donc plus rapide que celle du menthol. Après une dose orale de 500 mg/kg masse corporelle (m. c.) de menthol à des rats Fischer (intacts ou introduction d'une canule dans le canal cholédoque), 71 % de la dose a été excrétée dans les 48 heures suivantes en des quantités égales dans l'urine et les matières fécales. La majorité de l'excrétion fécale a eu lieu dans les 24 heures suivantes. Chez les rats dans lesquels on avait introduit une canule dans le canal cholédoque , 74 % de la dose a été excrétée, 67 % dans la bile et 7 % dans l'urine. Aucune trace de menthol non transformé n'a été détectée dans l'urine, les matières fécales et la bile. Il y avait une différence importante dans les métabolites trouvés dans l'urine et la bile, le menthol glucuroconjugué dominant dans la bile et une variété de produits d'oxydation se trouvant dans l'urine. Des produits d'oxydation des groupes méthyles et isopropyles se sont avérés des métabolites urinaires importants après l'administration quotidienne du menthol aux rats durant une période pouvant atteindre 20 jours. Les métabolites urinaires de l'hydroxylation au groupe méthyl C-7 ou C-8 et C-9 dans la fraction d'isopropyle, résultent en une série de mono et dihydroxylmenthols et d'acides carboxyliques, dont certains sont excrétés en partie sous forme d'acides glycuroniques conjugués. On a trouvé aussi le menthol glucuroconjugué dans l'urine. Cette information a permis de dresser une carte métabolique du menthol chez le rat qui fournit le fondement des rapports structure-métabolisme qui décrivent le devenir de plusieurs congénères du menthol.

Toxicité aiguë
Le p-menthane-3,8-diol technique avait une faible toxicité dans les voies d'exposition orale et cutanée. Il causait une irritation grave aux yeux, mais légère à la peau. Il n'a pas montré de potentiel de sensibilisation de la peau dans les essais sur les cobayes recourant à la méthode de Buehler modifiée. Il y a eu exemption de l'exigence d'une étude aiguë par inhalation car le produit est un solide à la température ambiante et la matière est destinée à une utilisation sous forme de formulation seulement. L'inhalation ne devrait donc pas être une voie d'exposition.

La préparation commerciale, Off! Botanicals Lotion Insect Repellent 1, a démontré une faible toxicité à la suite d'un dosage oral et cutané aigu. En raison du genre de formulation, il y a eu exemption de l'exigence de procéder à une expérience de toxicité aiguë par inhalation. Off! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 s'est avéré un irritant moyen et léger pour les yeux et la peau, respectivement. Lors d'essais sur des sujets humains volontaires, Off! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 n'a pas produit d'irritation ou de sensibilisation de la peau. Les produits de formulation que contient la préparation commerciale apparaissent sur les listes des matières inertes 3, 4A ou 4B de l'EPA, ou sur la liste canadienne des produits homologués, ou les deux, et il a été établi qu'ils ne suscitaient pas de préoccupation toxicologique.

Toxicité à court terme/subaiguë
Une étude de 90 jours par voie cutanée sur le rat conduite à la dose limite (1 000 mg/kg m. c./jour) ainsi qu'une dose supérieure (3 000 mg/kg m. c./jour) n'ont révélé aucun point limite spécifique de toxicité. Il y a eu observation d'une irritation cutanée pour les deux doses sous forme d'érythèmes, d'escarres et de desquamation. À la dose la plus élevée, il y a eu observation de lésions aux reins vraisemblablement associées à la ∝-2-u globuline (gouttes hyalines et néphropathie chronique) chez les mâles.

Toxicité à long terme
Le demandeur a indiqué des références à des expériences National Toxicology Program (NTP) des É.-U. conduites avec du menthol chez les rats et les souris. L'ARLA n'a pas examiné ces études. Les deux étaient négatives en ce qui concerne l'oncogénicité.

Génotoxicité
Alors que le p-menthane-3,8-diol (avec activation métabolique S9) a produit une réaction positive lors d'un essai d'aberration microsomale *in vitro*, il n'a pas produit une réaction positive lors du test du micronoyau chez la souris dans des conditions *in vivo*. Dans l'ensemble, le poids de l'évidence ne suggère pas que le p-menthane-3,8-diol soit génotoxique.

Le menthol produit des résultats négatifs dans les essais d'aberration chromosomale et d'échange de chromatides sœurs utilisant des lymphocytes humains *in vitro*. Il n'a pas produit de mutation dans les testeurs *Salmonella typhimurium* TA 92, 1535, 100, 1537, 94 et 98 avec ou sans activation métabolique. Le menthol n'a pas produit d'aberrations chromosomales dans les fibroblastes du hamster chinois.

L'information combinée sur le p-menthane-3,8-diol et le menthol ne suggère aucune mise en garde sur le plan de la génotoxicité.

Carcinogénicité
Sur la foi du poids de l'évidence combinée relative au p-menthane-3,8-diol et au menthol, le p-menthane-3,8-diol ne pose aucun risque sur le plan de la carcinogénicité.

Toxicité sur le plan du développement et de la reproduction
L'étude de toxicité sur le plan du développement chez le rat a indiqué que le p-menthane-3,8-diol n'est pas tératogène à des doses pouvant atteindre, inclusivement, 3 000 mg/kg m. c./jour. La fœtotoxicité comportait une variation osseuse et une ossification réduite observées à la dose la plus élevée. La dose sans effet nocif observable (DSENO) de la toxicité maternelle a été établi à 1 000 mg/kg m. c./jour, en se fondant sur la réduction du gain de masse corporelle (GMC) et sur la consommation alimentaire au début de la période de gestation (jour de gestation 6 – 9) chez les animaux ayant reçu la dose de 3 000 mg/kg m. c./jour.

Il n'y a pas eu de présentation d'études sur la toxicité de la reproduction avec le p-menthane-3,8-diol. Il n'y a eu aucune évidence de toxicité observée aux organes de reproduction dans l'expérience de toxicité cutanée subaiguë chez les rats à des doses supérieures à la dose limite de l'essai (3 000 mg/kg m. c./jour). Dans l'ensemble, l'information fournie ne permet pas de croire que le système de reproduction, en soi, soit une cible pour la toxicité. Cependant, l'étude de toxicité de la reproduction et deux études de toxicité du développement constituent des études-clés d'évaluation du potentiel de sensibilité chez les jeunes. Le manque d'études de toxicité de la reproduction, combiné au manque d'une deuxième étude de toxicité sur le plan du développement, ne permet donc pas une évaluation complète du potentiel de sensibilité chez les jeunes associée au p-menthane-3,8-diol en ce qui concerne l'utilisation proposée, soit un insectifuge.

Études spéciales
Une étude d'immunotoxicité par voie cutanée de 28 jours chez les souris femelles B6C3F1 n'a démontré aucune immunosuppression à la dose 3 000 mg/kg m. c./jour, la dose la plus élevée ayant fait l'objet de l'étude. Cette étude a été considérée comme supplémentaire parce qu'un seul paramètre immunologique a été mesuré.

3.2 Détermination de la dose journalière admissible

Une dose journalière admissible (DJA) n'est pas nécessaire car il n'y a pas d'utilisations alimentaires demandées pour cet ingrédient actif.

3.3 Dose aiguë de référence

Puisque le produit n'a aucune utilisation finale de nature alimentaire, il n'y a pas de détermination d'une dose aiguë de référence (DAR).

3.4 Sélection du point limite toxicologique : évaluation du risque de l'exposition professionnelle et occasionnelle

Les études de toxicologie présentées ont été conduites principalement par voie cutanée. Le p-menthane-3,8-diol a été de faible toxicité aiguë par les voies orale, cutanée et d'inhalation.

Dans les deux études, celle de toxicité subaiguë par la voie cutanée et celle de tératogénicité, à la dose limite de 1 000 mg/kg m. c./jour, les animaux traités au p-menthane-3,8-diol n'ont montré aucun effet systémique relié au traitement et il n'y a eu aucune évidence suggérant des effets neurotoxiques. Bien qu'un seul paramètre immunologique ait été mesuré dans l'expérience d'immunotoxicité de 28 jours, le p-menthane-3,8-diol n'a montré aucune évidence d'immunosuppression. La batterie d'essais biologiques administrés relativement au p-menthane-3,8-diol et au menthol ne suggère aucun potentiel génotoxique. Les résultats des essais biologiques chroniques/oncogénicité du NTP avec le menthol chez les rats et les souris mentionnés en références ont été négatifs.

Le menthol a un long historique d'utilisation comme ingrédient alimentaire et dans des produits utilisés par voie orale et cutanée, comme les produits pharmaceutiques et de soins personnels. Le menthol est approuvé à titre d'additif alimentaire direct par la Food and Drug Administration des É.-U.

Dans l'ensemble, les données toxicologiques présentées pour le p-menthane-3,8-diol et les renseignements disponibles sur le menthol n'ont établi aucun point limite toxicologique sujet à préoccupation; par conséquent, une évaluation quantitative des risques n'a pas été conduite pour l'utilisation proposée. Cependant, le potentiel de sensibilité pour les jeunes n'a pas été traité entièrement.

3.5 Effets sur la santé humaine et animale de l'exposition à la matière active ou à ses impuretés

3.5.1 Évaluation de l'exposition des personnes qui manutentionnent ce produit

Sans objet.

3.5.2 Évaluation de l'exposition occasionnelle

Sans objet.

3.5.3 Évaluation de l'exposition des travailleurs à la suite du traitement de leur lieu de travail

Sans objet.

3.5.4 Évaluation de l'exposition des consommateurs

OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 contient du p-menthane-3,8-diol avec une garantie de 10 %. Le produit est efficace contre les maringouins et les mouches noires durant environ deux heures et cinq heures, respectivement. Le produit serait utilisé par les enfants et les adultes.

Comme les insectifuges sont appliqués directement sur la peau, l'exposition est considérée comme très élevée. Normalement, les insectifuges sont utilisés de façon intermittente durant la saison des insectes (c.-à-d. en mai, juin, juillet, août). Il faut utiliser les insectifuges modérément et les appliquer seulement lorsque les insectes piqueurs sont présents. Selon la pression des piqûres d'insecte et la concentration des ingrédients actifs, l'on peut appliquer les insectifuges entre une et plusieurs fois par jour.

Le produit est proposé pour usage entre une et six fois par jour (selon la durée de protection et en présumant qu'une protection de 12 heures serait nécessaire). En général, la population appliquerait normalement le produit deux ou trois fois par jour. Toutefois, dans des conditions de forte pression de la part des insectes (p. ex. les métiers en forêt) ou là où des durées de protection plus longues sont nécessaires, il pourrait y avoir jusqu'à six applications par jour.

Le potentiel d'exposition se retrouve dans trois groupes de la population : les adultes, les enfants et les tout-petits. Pour toutes ces populations, deux scénarios d'exposition ont été identifiés pour l'évaluation des risques des insectifuges : l'exposition cutanée aiguë (utilisation occasionnelle) et intermédiaire (utilisation saisonnière prolongée). Pour les tout-petits, un scénario d'exposition additionnel a été établi : l'exposition orale non alimentaire résultant du transfert des résidus de la peau à la bouche découlant d'activités par lesquelles on porte les mains à la bouche.

Évaluation des risques

Comme aucun point limite toxicologique sujet à préoccupation n'a été identifié (voir la partie 3.4 : Sélection du point limite toxicologique : évaluation du risque de l'exposition professionnelle et occasionnelle), il n'y a pas eu d'évaluation quantitative des risques pour l'utilisation proposée. Le potentiel d'exposition au p-menthane-3,8-diol est considéré comme très élevé puisqu'on l'applique directement sur la peau, qu'on peut l'appliquer plusieurs fois par jour et qu'on peut l'utiliser fréquemment durant les mois d'été au Canada. Le p-menthane-3,8-diol est un métabolite du menthol, utilisé comme additif alimentaire et aussi présent dans des préparations pharmaceutiques, comme les analgésiques externes (concentrations typiques d'environ 10 %), dans des préparations pour friction de la peau pour contrôler les symptômes des toux et des rhumes (concentrations normales de 1 à 4 %) et dans les comprimés contre la toux (normalement des comprimés de 10 mg).

En se fondant sur les études de toxicologie conduites avec le p-menthane-3,8-diol et le menthol, dans lesquelles aucun point limite toxicologique sujet à préoccupation n'a été identifié, et en se fondant sur le long historique d'utilisation de produits contenant du menthol, l'utilisation proposée pour le OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 ne devrait produire aucun effet nocif, à condition que l'exposition à l'insectifuge soit comparable à l'exposition provenant d'autres sources.

Toutefois, l'utilisation de ce produit chez les enfants très jeunes sera restreinte en l'absence de nouveaux renseignements pour traiter de manière complète du potentiel de sensibilité des jeunes. Par conséquent, ce produit ne sera pas utilisé chez les enfants de trois ans et moins. De plus, l'utilisation du produit sera limité à deux applications par jour pour les adultes et les enfants afin d'assurer que l'exposition au p-menthane-3,8-diol provenant d'un insectifuge sera comparable ou plus faible à l'exposition au menthol provenant d'autres sources comme les médicaments.

4.0 Résidus

Sans objet.

5.0 Devenir et comportement dans l'environnement

Sans objet.

6.0 Effets sur les espèces non visées

Sans objet.

7.0 Efficacité

7.1 Assertion relative à l'efficacité

7.1.1 Utilisation prévue

OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 est proposé pour une utilisation en tant qu'insectifuge personnel à usage domestique contenant 10 % de p-menthane-3,8-diol pour chasser les maringouins et les mouches noires.

7.1.2 Mode d'action

Le p-menthane-3,8-diol est un analogue synthétique d'un composé dérivé de l'eucalyptus à odeur de citronnelle (*Eucalyptus maculata citriodon*) qui, selon le demandeur d'homologation, peut chasser les insectes piqueurs en bloquant ou en interférant avec les sites récepteurs utilisés dans l'emplacement hôte.

7.1.3 Efficacité antiparasitaire

7.1.3.1 Description du problème parasitaire

Les maringouins et les mouches noires sont considérés comme des organismes nuisibles parce qu'ils sont réputés piquer les gens et se nourrir de sang. Chez les maringouins (*Culicidae*) et les mouches noires (*Simuliidae*), seules les femelles adultes se nourrissent de sang.

Les animaux hématophages peuvent indisposer, causer la perte de sang et causer des réactions allergiques et peuvent être le moyen par lequel des personnes sont infectées par des organismes pathogènes. Les pathogènes arthropodes qui surviennent au Canada comprennent plusieurs types d'encéphalites virales (équine de l'Ouest, équine de l'Est, Saint-Louis et Nil occidental) qui sont transmises par diverses espèces de maringouins.

7.1.3.2 Essais d'efficacité

Des études qui vérifiaient l'efficacité du p-menthane-3,8-diol pour chasser les maringouins, les mouches noires et les insectes piqueurs ont été présentées. Pour vérifier l'effet repoussant de la matière active elle-même, un essai en laboratoire utilisant 50 % de p-menthane-3,8-diol dans l'éthanol contre des maringouins élevés en laboratoire (*Aedes aegypti*) et des mouches piquantes des étables (*Stomoxys calcitrans*), et des essais en conditions réelles utilisant 5 % et 10 % de p-menthane-3,8-diol dans l'éthanol contre des populations de maringouins sur le terrain (*A. taeniorhynchus*) ont été présentés. Ces études ont démontré que la matière active est réellement insectifuge. Pour démontrer l'effet insectifuge de la formulation de 10 % de p-menthane-3,8-diol proposée pour l'homologation, des essais d'efficacité sur le terrain contre des populations de maringouins, de mouches noires et de brûlots ont été présentés. Les trois essais en conditions réelles utilisant le produit proposé contre les maringouins ont été conduits en Floride (contre *A. taeniorhynchus*, *Psorophora ferox* et *Mansonia dyari*) et au Manitoba (*A. vexans*, *A. cinereus* et *A. dorsalis*). Dans tous les cas, le produit a été trouvé efficace durant au moins 1,5 heure. Les deux essais en conditions réelles utilisant le produit contre les mouches noires ont été conduits au Michigan (contre *Simulium venustum* et *Prosimulium mixtum*) et en Ontario (contre *S. venustum*, *S. truncatum*, *S. rostratum* et *S. decorum*). Le produit proposé a été trouvé efficace durant au moins quatre heures dans un essai (temps de protection complet non déterminé, car l'essai a pris fin après quatre heures) et cinq heures quarante-cinq minutes dans l'autre essai. Un essai en conditions réelles effectué en Floride utilisant le produit proposé contre les brûlots (*Culicoides* spp.) a été présenté, mais l'espèce de brûlot contre lequel il a été vérifié n'a pas été identifié (on ne sait pas s'il se trouve au Canada) et le concept de l'étude n'était pas suffisamment à point pour permettre d'utiliser les données pour soutenir l'allégation, car les comptes de contrôle n'ont pas été pris durant l'ensemble de l'essai d'efficacité de manière à démontrer que la pression des piqûres se maintenait.

7.2 Économie

Non évaluée.

7.3 Pérennité

7.3.1 Recensement des solutions de rechange (produits chimiques et non chimiques)

La plupart des insectifuges personnels homologués au Canada ont du DEET (*N*,*N*-diéthyl-*m*-toluamide) comme matière active principale. D'autres insectifuges personnels qui contiennent de l'huile de citronnelle ou de l'huile de lavande comme matière active sont aussi homologués. Le DEET a fait l'objet d'une réévaluation récente par l'ARLA et l'huile de citronnelle ainsi que l'huile de lavande sont en cours de réévaluation. La comparaison de l'efficacité du p-menthane-3,8-diol avec l'huile de citronnelle ou l'huile de lavande ne peut être faite à ce moment-ci puisque la réévaluation de ces deux matières actives n'est pas terminée.

7.3.2 Compatibilité avec les pratiques actuelles de lutte, y compris la LI

Non évaluée.

7.3.3 Contribution à la réduction des risques

Non évaluée dans le contexte de la valeur.

7.3.4 Renseignements sur l'acquisition réelle ou éventuelle de résistance

Non évaluée car aucun renseignement n'a été fourni. Cependant, en se fondant sur le modèle d'utilisation à titre d'insectifuge personnel, l'acquisition de résistance n'est pas vraisemblable. Qui plus est, un énoncé sur la gestion de la résistance n'est pas nécessaire puisque la directive d'homologation intitulée *Étiquetage en vue de la gestion de la résistance aux pesticides, compte tenu du site ou du mode d'action pesticides* (DIR99-06) s'applique seulement aux produits pesticides destinés à une utilisation agricole générale et non pas aux produits à usage domestique comme les insectifuges personnels.

7.4 Conclusions

En se fondant sur les données présentées sur l'efficacité, l'utilisation du produit p-menthane-3,8-diol à 10 % pour chasser les maringouins et les mouches noires peut être soutenue, comme l'indique le tableau 7.4.1.

7.4.1 Résumé

	Modifications exigées à l'étiquette (fondées sur l'évaluation de l'efficacité)
Allégations relatives aux organismes nuisibles	Chasse les maringouins durant environ deux heures. Chasse aussi les mouches noires durant environ cinq heures.
Méthode d'application	Pour de meilleurs résultats, appliquez une mince couche uniforme sur toute la peau exposée. Pour une protection continue contre les insectes mentionnés, appliquez de nouveau après deux heures pour les maringouins ou après cinq heures pour les mouches noires, si nécessaire. Une nouvelle application peut être nécessaire après vous être baigné(e) ou essuyé(e) ou après avoir transpiré ou eu une activité vigoureuse.
Gestion de la résistance	Non nécessaire pour les produits à usage domestique

8.0 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

Au cours de l'examen du produit OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1, l'ARLA a tenu compte de la Politique de gestion des substances toxiques[1] et s'est conformée à sa directive d'homologation DIR99-03[2] intitulée *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la politique de gestion des substances toxiques.*

En raison du profil d'emploi (insectifuge personnel, CU 26) du p-menthane-3,8-diol, il n'y aura pas d'exposition de nature environnementale. Il n'y a pas de préoccupations relatives à la PGST au sujet de la matière active ou des produits de formulation contenus dans la PC proposée.

---

1 Il est possible d'obtenir la *Politique de gestion des substances toxiques* du gouvernement fédéral en consultant le site Web d'Environnement Canada : www.ec.gc.ca/toxics.

2 Il est possible d'obtenir la directive DIR99-03, auprès du Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire en composant le numéro de téléphone 1-800-267-6315, de l'intérieur du Canada, ou 1-613-736-3799, de l'extérieur du Canada (des frais d'apppels interurbains s'appliquent); en composant le numéro de télécopieur (613) 736-3798; par courrier électronique à l'adresse pminfoserv@hc-sc.gc.ca; ou en consultant notre site Web à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/arla-arla.

9.0 Décision réglementaire

L'ARLA a procédé à une évaluation des renseignements disponibles conformément à l'article 9 du *Règlement sur les produits antiparasitaires* (RPA) et les trouve suffisants, conformément au paragraphe 18*b*) du RPA, pour déterminer l'innocuité, les avantages et la valeur de la matière active p-menthane-3,8-diol et de sa préparation commerciale OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1. L'ARLA a conclu que l'emploi de la matière active p-menthane-3,8-diol et de sa préparation commerciale OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 selon le mode d'emploi de l'étiquette présente des avantages et une valeur, conformément au paragraphe 18*c*) du Règlement, et ne comporte pas un risque inacceptable, conformément au paragraphe 18*d*) du Règlement. Dès lors, l'ARLA propose, en se fondant sur les considérations énoncées ci-haut et en vertu de l'article 13 du RPA, l'homologation complète de la matière active p-menthane-3,8-diol et de sa préparation commerciale OFF! Botanicals Lotion Insect Repellent 1 pour utilisation à titre d'insectifuge personnel contre les maringouins et les mouches noires.

L'ARLA acceptera des commentaires écrits au sujet de cette proposition d'homologation au plus tard 45 jours après la date de publication du présent document afin de permettre aux parties intéressées de faire part de leurs opinions dans le cadre de la décision réglementaire concernant ces produits.

Liste des abréviations

ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CAS	Chemical Abstracts Service
CG	chromatographie gazeuse
CMM	cote moyenne maximale
DSENO	concentration sans effet nocif observable
DAR	dose aiguë de référence
DIF	détecteur d'ionisation à flamme
DJA	dose journalière admissible (DJA)
DL_{50}	dose létale à 50 %
É.-U.	États-Unis
EPA	Environmental Protection Agency
GMC	gain en masse corporelle
IIP	indice d'irritation primaire
IMI	indice maximum d'irritation
LCI	limite ceertifiée inférieure
LCS	limite certifiée supérieure
m. c.	masse corporelle
m. a.	matière active
MAQT	matière active de qualité technique
n	nominal
NTP	National Toxicology Program
NZB	Néo-Zélandais blanc
PC	préparation commerciale
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
RPA	Réglement sur les produits antiparasitaires
SENO	seuil d'effets nocifs observables
UV	ultraviolet

Annexe I : Sommaire des études toxicologiques

Toxicologie

Métabolisme

Les rapports indiquent que le p-menthane-3,8-diol est un important métabolite urinaire chez le rat après une exposition orale au menthol. Le menthol a donc été cité comme un indicateur adéquat du comportement toxicologique du p-menthane-3,8-diol. La structure du p-menthane-3,8-diol suggère qu'il est plus polaire et plus accessible à la conjugaison, et que son élimination est donc plus rapide que celle du menthol. Après une dose orale de 500 mg/kg masse corporelle (m. c.) de menthol à des rats Fischer (intacts ou introduction d'une canule dans le canal cholédoque), 71 % de la dose a été excrétée dans les 48 heures suivantes en des quantités égales dans l'urine et les matières fécales. La majorité de l'excrétion fécale a eu lieu dans les 24 heures suivantes. Chez les rats dans lesquels on avait introduit une canule dans le canal cholédoque , 74 % de la dose a été excrétée, 67 % dans la bile et 7 % dans l'urine. Aucune trace de menthol non transformé n'a été détectée dans l'urine, les matières fécales et la bile. Il y avait une différence importante dans les métabolites trouvés dans l'urine et la bile, le menthol glucuroconjugué dominant dans la bile et une variété de produits d'oxydation se trouvant dans l'urine. Des produits d'oxydation des groupes méthyles et isopropyles se sont avérés des métabolites urinaires importants après l'administration quotidienne du menthol aux rats durant une période pouvant atteindre 20 jours. Les métabolites urinaires de l'hydroxylation au groupe méthyl C-7 ou C-8 et C-9 dans la fraction d'isopropyle, résultent en une série de mono et dihydroxylmenthols et d'acides carboxyliques, dont certains sont excrétés en partie sous forme d'acides glycuroniques conjugués. On a trouvé aussi le menthol glucuroconjugué dans l'urine. Cette information a permis de dresser une carte métabolique du menthol chez le rat qui fournit le fondement des rapports structure-métabolisme qui décrivent le devenir de plusieurs congénères du menthol.

Étude	Espèce/souche et doses	DL_{50} / DSENO (mg/kg m. c./jour)	SENO (mg/kg m. c./jour) ORGANE CIBLÉ / EFFETS IMPORTANTS / COMMENTAIRES
Études aiguës - p-menthane-3,8-diol technique (98,3 %)			
Oral	Rat (Sprague-Dawley)	DL_{50} > 5 000 mg/kg m. c.	Faible toxicité
Cutané	Lapin (NZB)	DL_{50} > 5 000 mg/kg m. c.	Faible toxicité
Inhalation	Sans objet.	Sans objet.	Exemption accordée
Irritation cutanée	Lapin (NZB)	IMI = 1,67 CMM = 1,06	Irritation moyenne [Mise en garde – irritant cutané]
Irritation des yeux	Lapin (NZB)	IMI = 51,00 CMM = 48,56	Irritation grave [Danger – irrite gravement les yeux]
Sensibilisation de la peau (méthode de Buehler)	Cobaye (dérivé de Hartley)		Pas un sensibilisant de la peau
Études aiguës - Formulation (10 % p-menthane-3,8-diol)			
Oral	Rat (Sprague-Dawley)	DL_{50} > 5 000 mg/kg m. c.	Faible toxicité
Cutané	Lapin (NZB)	DL_{50} > 5 000 mg/kg m. c.	Faible toxicité
Inhalation	Sans objet.	Sans objet.	Exemption accordée
Irritation cutanée	Lapin (NZB)	IIP = 0,92 CMM = 0,833	Irritation légère
Irritation des yeux	Lapin (NZB)	IMI = 6,67 CMM = 3,06	Irritation moyenne [Mise en garde – irrite les yeux]

Étude	Espèce/souche et doses	DL_{50} / DSENO (mg/kg m. c./jour)	SENO (mg/kg m. c./jour) ORGANE CIBLE / EFFETS IMPORTANTS / COMMENTAIRES
Sensibilisation de la peau (test épicutané)	Sujets humains volontaires	Pas d'irritation cutanée durant l'induction ou de réaction de sensibilisation après le test	Pas un sensibilisant
Toxicité à court terme : p-menthane-3,8-diol technique (98,3 %)			
Immunotoxicité – 28 jours (exposition cutanée)	Souris – femelles B6C3F1 10/dose, 0, 1 000 ou 3 000 mg/kg m. c.	SENO et DSENO n'ont pu être déterminés en raison de l'absence d'une réaction reliée à la dose.	À 3 000 mg/kg m. c./jour : immunosuppression non détectée Étude considérée comme supplémentaire car un seul paramètre immunologique a été mesuré.
Toxicité subaiguë : p-menthane-3,8-diol technique (98,3 %)			
Application cutanée – 90 jours	Rat – Sprague Dawley, 15/sexe/groupe, 0, 1 000, ou 3 000 mg/kg/jour	Toxicité systémique : DSENO = 1 000 SENO = 3 000 Irritation cutanée : SENO = 1 000	À 1 000 mg/kg m. c./jour : irritation cutanée (érythèmes, escarres et desquamation) À 3 000 mg/kg m. c./jour : ↓ m. c./gmc (mâles), ↑ lésions aux reins chez les mâles (formation de gouttes hyalines, néphropathie chronique); dommages cutanés (acanthose, parakératose et inflammation chronique)
Toxicité du développement : p-menthane-3,8-diol technique (98,3 %)			
Tératogénicité (Application cutanée à partir des jours 6 – 19 de la gestation)	Rat – SD, 25/groupe, 0, 1 000 et 3 000 mg/kg m. c./jour	Toxicité maternelle : DSENO = 1 000 SENO = 3 000	À 3 000 mg/kg m. c./jour; ↓gmc durant la période de traitement (jours 6 – 19) et consommation alimentaire durant les jours 6 – 9
		Toxicité sur le plan du développement : DSENO = 1 000 SENO = 3 000	À 3 000 mg/kg m. c./jour, ↑ variations osseuses et ossification réduite dans les fœtus p-menthane-3,8 -diol n'était pas tératogénique.
Génotoxicité : p-menthane-3,8-diol technique (98,3 %)			
Salmonella Test d'Ames *in vitro*	*S. typhimurium* – TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537; *E. Coli* - WP2uvrA	6.7 – 5 000 µg/plaque (± S9)	Négatif
In vitro essai cytogénétique sur les mammifères (aberration chromosomale)	Cellules d'ovaire du hamster chinois – CHO-K1	Premier essai : 50, 150, 500 et 1 500 µg/mL (± S9) Nouvel essai : 125, 250, 500, 1 000 µg/mL (-S9; traitement de 20/44 heures) 250, 500, 1 000 et 1 500 µg/mL (traitement de 6 heures, rétablissement 14 et 38 heures)	Négatif (sans activation métabolique S9) Positif (avec activation métabolique S9)

Étude	Espèce/souche et doses	DL_{50} / DSENO (mg/kg m. c./jour)	SENO (mg/kg m. c./jour) ORGANE CIBLÉ / EFFETS IMPORTANTS / COMMENTAIRES
Essai de mutation génétique de cellules de mammifères en culture	Cellules L5178Y/TK[a]	500 – 2 000 µg/mL (± S9)	Négatif
In vivo essai cytogénétique sur les mammifères (micronoyau)	Souris – ICR	0, 104, 208 ou 416 mg/kg m. c. avec sacrifice à 24 heures pour toutes les doses, et 24 et 48 heures pour les groupes témoins et à dose élevée	Négatif
Mortalité induite par composé : aucune			
Dose aiguë de référence recommandée : comme aucune utilisation alimentaire n'est proposée, aucune dose aiguë de référence n'est établie.			
DJA recommandée : comme aucune utilisation alimentaire n'est proposée, aucune DJA n'est établie.			